Lane Medical Library

Aus der Universitätskinderklinik Berlin
Leiter: Geh. Rat. Ad. Czerny

Zur Nirvanolbehandlung der Chorea minor

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der med. Doktorwürde an
der Friedrich-Wilhelm-Universität zu Berlin

vorgelegt von

Marlisbeth Trusen
aus Wernigerode / Harz



Tag der Promotion: 6. Aug. 1929

1929
Druck von Wilh. Bergmann
Wernigerode

451

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Berlin.
Dekan: i. V. Prof. von Eicken.
Referent: Dr. Karger. Korreferent: Geh. Rat Czerny.

Die Chorea minor ist von Bouteille 1810 folgendermaßen charakterisiert worden: „Alles an dieser Krankheit ist außergewöhnlich, ihr Name ist lächerlich, ihre Symptome sind seltsam, ihr Charakter äquivok, ihre Ursache unbekannt, ihre Behandlung problematisch". Heute, 118 Jahre später, kann man nicht viel anderes darüber sagen, trotzdem viele Wege begangen worden sind, um die Genese und die Zusammenhänge mit anderen Krankheiten, die Folgen dieser seltsamen Krankheit aufzufinden – und ebenso viel Wege der Therapie, teils den einzelnen Auffassungen des Wesens der Krankheit folgend, teils rein auf symptomatische Erfolge begründet, ohne zu wissen, wo tatsächlich die Chorea anzugreifen ist oder angegriffen wird.

Schon in frühen Zeiten suchte man durch Vorsichtsmaßregeln und Fernhaltung aller äußeren Reize der Unruhe der Kranken zu begegnen. Man isolierte sie, legte sie zu Bett, polsterte dieses und sorgte für eine leichte, reizlose Diät. Auch die beruhigende Wirkung warmer Bäder wurde zu diesem Zwecke herangezogen. Andererseits versuchte man bei Kranken, deren Unruhe nicht allzu groß war, durch taktmäßige rhythmische Bewegungen die Koordinationsfähigkeit und Beherrschung ihrer Glieder wieder zu erreichen, indem man sie planmäßigen Uebungen unterwarf. So berichtet Sée, daß Récamier seine Kranken täglich nach dem Vendôme-Platz hinter dem Tambour hermarschieren ließ. Auch Sée bildete ein ganzes System gymnastischer Behandlungsmethoden aus und berichtet von guten Erfolgen dabei. Abgesehen von dem Zurückgehen der choreatischen Symptome fiel ihm besonders auf, wie gut sich das Allgemeinbefinden besserte, wie Appetit und Kräfte zunahmen. Diese Art der übenden Behandlung trat dann etwas zurück hinter der medikamentösen und ist erst in neuerer Zeit durch Karger wieder aufgenommen und in einer Form ausgebaut worden, die mehr Rücksicht auf den besonderen Zustand des einzelnen Kranken nahm, und die Affektlabilität der Kranken mehr berücksichtigte. Er versuchte zunächst, den Kindern wieder die primitivsten Bewegungen beizubringen und dann nach und nach zu komplizierteren überzugehen, und zwar immer so,

daß nie mehr von dem Kinde verlangt wird, als es im Moment zu leisten vermag, sodaß kein deprimierendes Insuffizienzgefühl entsteht. Man erreicht damit, daß die Kinder in verhältnismäßig kurzer Zeit die Beherrschung ihrer Bewegungen wieder erlangen und stößt auch in der Ausführung auf keine Schwierigkeiten, da die Kinder aus Freude über die Erfolge gern mitarbeiten.

Die medikamentöse Therapie ist sehr wenig einheitlich gewesen. Da man mit den vorhin erwähnten Vorsichtsmaßregeln nicht auskam, auch kalte Uebergießungen, Blutentziehungen u. a. nicht halfen, versuchte man alle Arten von Arzeneien, um irgendwie doch einen Einfluß zu bekommen. Als hautreizendes Mittel Schwefelbäder, dann Exzitantien, Derivantien, Abführmittel und weitere allgemein angreifende Mittel.

Im wesentlichen jedoch konzentrierte sich die Behandlung auf zwei Arzneigruppen: beruhigende Mittel und Mittel zur Hebung der Ernährung und des Allgemeinbefindens. Zu letzteren gehören in erster Linie das Eisen und das Arsen. Das Eisen sollte vor allem bei Kindern angewendet werden, bei denen sich im Verlauf der Chorea eine Anämie entwickelt hatte. Das Arsen galt längere Zeit als das Spezificum gegen den Veitstanz, und Rice geht sogar soweit, die Tinctura Fowleri als ein Mittel zu bezeichnen, das die Chorea ebenso sicher bekämpft, wie das Chinin die Intermittens. Leider hat sich letzteres nicht bewahrheitet, doch hat es sich bis in die heutige Zeit neben den modernen Mitteln behauptet.

Als man darauf kam, die Chorea zu den rheumatischen Krankheiten in Beziehung zu setzen, war es naheliegend, die dafür als nahezu spezifisch geltende Salicylsäuretherapie auch auf die Chorea in Anwendung zu bringen. Es wurden hiermit aber bei der Chorea nicht die gleichen guten Erfolge erzielt wie beim akuten Gelenkrheumatismus, und man hat diesen an sich plausiblen Weg wieder verlassen müssen.

Schon in sehr früher Zeit wurden natürlich bei der außerordentlichen Unruhe der Kinder Sedativa und Narcotica verabreicht. Man probierte alles durch von schwächeren Sedativen, wie Tinctura Valeriana, Asa foetida, Zinkoxyd bis zu stärker wirkenden, wie Belladonna und Opium.

Diese Narcotica sind heute für die Behandlung der Chorea ziemlich außer Gebrauch gekommen und durch neue ersetzt worden, wie das Chloralhydrat und die Barbitursäurederivate, vor allem das Luminal. Aus der früheren bis in die heutige Zeit hat sich das Brom erhalten, das noch jetzt in Form des Bromnatriums häufig angewendet wird. In schweren Fällen ist der Einfluß dieser Hypnotica sicher ein günstiger, da sie durch Bekämpfung der Unruhe Kräfte sparen,

vor Verletzungen hüten und das Herz schonen. Jedoch bleibt diese Wirkung rein symptomatischer Art, ohne daß sich ein Einfluß auf den Gesamtverlauf und die Dauer der Chorea feststellen läßt. In aller neuester Zeit wurde von Duzàr bei Blutdruckmessungen ein günstiger Einfluß des Adrenalins auf die Chorea beobachtet, der während der Blutdruck steigernden Phase festzustellen ist, mit Sinken des Blutdrucks wieder verschwindet. Er versuchte diese Wirkung therapeutisch zu verwerten, indem er mehrere Tage hintereinander das Adrenalin in Form des Tonogen sec. Richter gab, zuerst intravenös, dann subcutan. Da Duzàr der Meinung ist, daß die Wirkung des Adrenalins auf dem Hervorrufen einer Alkalose beruht, versuchte er diese durch gleichzeitige Verabreichung von Natrium bicarbonicum zu unterstützen. Er beobachtete in einer Reihe von Fällen, daß die Kranken „nach 8—12 Tagen das Bett und in 9—17 Tagen sogar die Klinik geheilt verlassen konnten".

Auch Bendix berichtet in vier Fällen Besserung nach 7—21 Tagen, Heilung nach 27—60 Tagen. So günstig diese Erfolge zunächst klingen, läßt sich doch nicht übergehen, daß die Adrenalinbehandlung nicht frei von recht unangenehmen Nebenwirkungen ist. Duzàr berichtet von Blässe, Kopfschmerz, Brechreiz, Apnoe, Symptomen, die das Mittel, wenn überhaupt, nur mit Vorsicht und unter dauernder ärztlicher Kontrolle anwenden lassen. Die von Bendix berichteten Resultate zeigen neben Fällen schneller Heilung auch solche, deren Dauer nicht kürzer ist als bei den sonst üblichen Behandlungsmethoden.

Einen zuverlässigeren Eindruck machte das in den letzten Jahren in die Therapie der Chorea eingeführte Nirvanol, das deshalb im folgenden ausführlicher besprochen werden soll. Das Nirvanol wurde im Jahre 1916 von den Firmen Höchst & Heyden in den Handel gebracht als freie Säure, Phenyläthylhydantoin oder Nirvanol, und als das entsprechende Natriumsalz.

Das Nirvanolnatrium ist gut in Wasser löslich, hat aber einen sehr bitteren Geschmack und ist deshalb vorwiegend parenteral verwendet worden. Das Nirvanol ist in Wasser wenig löslich, aber geruch- und geschmacklos und deshalb besser zur oralen Darreichung geeignet, zumal bei Kindern, wo es sich leicht jeder Nahrung mit Ausnahme von Milch, der es einen unangenehmen Geschmack verleiht, zusetzen läßt.

Pharmakologische Prüfungen wurden zunächst am Nirvanol-Na. bei Straub in Freiburg vorgenommen. Subcutane Injektion beim Hund erzeugte langen Schlaf ohne Nebenwirkungen, ohne lokale Schädigung. Intravenöse Injektionen beim Kaninchen erzeugten unerweckbaren Schlaf mit er-

haltenen Reflexen. Nach 24 Stunden normales Befinden. Bei gleicher Dosierung ergab sich kein wesentlicher Unterschied zwischen der intravenösen, subcutanen und oralen Applikationsweise.

In einer Lösung von Nirvanol-Na. trat bei Kaulquappen erst dann Narkose auf, wenn Nirvanol frei wurde. Diese Narkose konnte beliebig lang ertragen werden und war sofort reversibel. Beim Kaninchen trat weder eine zentrale Gefäßlähmung noch eine Schädigung der peripheren Vasomotoren ein. Die Atmung war immer normal. Auch bei tötlichen Dosen entstand keine akute Herzschädigung, sondern der Tod trat durch Lähmung des Atmungszentrums ein. Dagegen zeigt sich eine Wirkung aufs Wärmezentrum, sodaß noch bei 0,1 g pro kg Körpergewicht eine leichte Herabsetzung der Temperatur zu beobachten war.

Einen ausführlichen Bericht über Anwendung beim Menschen gibt zuerst Piotrowsky, nachdem er vier Monate lang bei 51 vorwiegend psychiatrisch Kranken Erfahrungen gesammelt hatte. Er fand bei Dosen bis zu 0,6 g Nirvanol-Na. keine sichere Wirkung. Orale und intravenöse Dosen von 0,6—1 g brachten bei unruhigen Kranken festen Schlaf mit ziemlicher Sicherheit. Nirvanol war erst in Dosen von 0,5 g an wirksam. Bei gleicher Dosierung zeigte sich eine schnellere Wirkung des Nirvanol-Na. gegenüber dem Nirvanol. Bei beiden fanden sich keinerlei unangenehme Nebenwirkungen auf Herz und Atmung, der Urin war immer frei von pathologischen Bestandteilen, der Blutdruck unverändert. In zwei Fällen traten leichtes Fieber und Exanthem auf. Zweimal wurden bei subcutaner Injektion Nekrosen an der Einstichstelle beobachtet. Ungefähr gleichzeitig veröffentlicht Wernecke seine Erfahrungen mit Nirvanol als Schlafmittel. Er gab bei schweren Psychosen bis 2 und 3 g pro die, deren einzige Nebenwirkung eine leichte Unsicherheit des Ganges und mäßige Obstipation waren.

Im Jahre 1918 berichtet Schellenberg über Versuche mit Nirvanol, das er vorwiegend tuberkulösen Patienten verabreichte. Die Gewichtszunahme erlitt keinerlei Beeinträchtigung. Bei vollem Magen gegeben, war die Resorption verlangsamt, die Wirkung protrahiert. Gewöhnung trat nicht ein, die Dosen konnten sogar nach einiger Zeit herabgesetzt werden. Er setzte an hypnotischer Kraft 0,5 Nirvanol einer Dosis von 2 g Sulfonal oder 2 g Chloralhydrat gleich. Aehnlich berichtet Tiling über gute hypnotische Wirkung bei heftigen Erregungszuständen im Verlauf von Schizophrenie und anderen Psychosen. 1918 wurde zum ersten Mal von Nirvanolvergiftung Mitteilung gemacht. Curschmann sah in einem Falle nach Gaben von 2 g in $1^1/_2$ Stunden Erbrechen, Miosis, Benommenheit. In einem anderen Falle, wo innerhalb von

2½ Tagen 7 g verabreicht wurden, Halluzinationen. Miosis, zeitweiliges Doppeltsehen, tiefen Schlaf, abgeschwächte Sehnenreflexe, Amnesie für die ganze Vergiftungszeit. In einem dritten Fall, der jahrelang Veronal und Adalin ohne Nebenerscheinungen erhalten hatte, trat nach einer Gabe von 0,25 Nirvanol und 1,0 Adalin Benommenheit und Parese der Beine auf. Bei allen drei Patienten trat nach Absetzen des Nirvanols sofortige Heilung ein.

Bresler, der einen Selbstversuch machte, und Baum sahen als einzige ungünstige Begleiterscheinung manchmal einen Nirvanol-Kater.

Im Jahre 1919 werden plötzlich eine ganze Reihe von Vergiftungserscheinungen veröffentlicht.

So sahen Fürbringer, Vögele und Mendel einige Male nach mehrtägiger Nirvanol-Verabreichung Gesichtserytheme. Exantheme, Temparaturanstiege bis 40°, Benommenheit, Euphorie auftreten. Michalke fand bei wiederholter Verabreichung bei jeder neuen Gabe Fieberanstieg und Exanthem. Geill sah in einem Falle Fieber und Exanthem nach 25 Tagen auftreten. Freund erwähnt das Auftreten von Oedemen im Gesicht, in einem Falle wenige Minuten nach dem Einnehmen von 1,0 g gleichzeitig starkes Hautjucken. Nach 24 Stunden waren alle Erscheinungen verschwunden. Gellhorn fand in zwei Fällen, wo 4,0 bezw. 4,5 g Nirvanol in kurzer Zeit genommen wurden, ähnliches wie Curschmann: Miosis, Doppeltsehen, träge Pupillenreaktion, Halluzinationen, Schwindel und Amnesie. Meißner sah zweimal kurz nach Abklingen von Fieber und Exanthem bei zufälligem neuen Nirvanol-Einnehmen abermals hohes Fieber, starkes Exanthem, Lidödem, einmal Amnesie auftreten. Plusky beobachtete einen Suizidversuch mit 4 g Nirvanol, innerhalb von 2 Tagen genommen. Es trat ein Schlaf von 24, dann 36 Stunden auf, der auch durch Excitantien nicht zu erwecken war. Die Reflexe waren erloschen, Puls und Atmung unbeeinflußt. Es blieb keine Schädigung zurück. Jacob beobachtete in 40 Fällen zwei Tage vor Auftreten des Fiebers Oedeme der Lippen, das „Nirvanol-Gesicht".

In einem Falle trat 5 Tage nach Abklingen des Exanthems ohne neue Nirvanol-Gabe ein neues Exanthem und 14 Tage anhaltendes hohes Fieber auf. Majerus fand bei über 90 Fällen gute hypnotische Wirkung, manchmal kurz dauerndes Fieber und Exanthem. Er teilt einen Todesfall mit, den er dem Nirvanol zuschreibt. Es handelt sich um ein Pleuraempyem nach Grippe, bei dem 5 Tage 0,5 Nirvanol verabreicht wurde. Ansteigen der Temparatur, bis Rippenresection gemacht wird. Im Punktat hämolytische Streptokokken. Am 11. Tag kurz dauerndes urticarielles Exanthem mit Fieberanstieg. Am 12. Tag Stomatitis, Skarlatiniformes Exanthem, besonders in

der Nähe der Resectionswunde, die mit Sublimatkissen bedeckt war. Dermatologisch wurde Hg dermatitis und Stomatitis diagnostiziert. Hg und Nirvanol werden abgesetzt, die Erscheinungen gehen zurück. Nach neuer Nirnavol-Gabe wieder Stomatitis, Fieber, beginnene Erythrodermie. Im Urin Erythrocythen. Blasen am ganzen Körper nach 12 Tagen, Lungenödem am 15. Tag, baldiger Exitus. Bei der Section Herdpneumonien, hämorrhagische Nephritis, Blutkultur steril. Bei diesem vielgestaltigen Krankheitsbild läßt sich sehr schwer sagen, was durch die Grippe mit streptokokkenhaltigem Pleuraempyem, was durch das Quecksilber und was durch das Nirvanol verursacht wurde. Sonst berichtet nur noch Mendel von einem Todesfall, der eventuell mit Nirvanol zusammenhängen kann.

Neben den bisher häufig schon beobachteten Vergiftungssymptomen sind noch aus der Literatur einzelne zu erwähnen. Kißmeyer betont die ausgesprochene Smnolenz. Reye sah einmal eine monatelang sezernierende Vulvovaginitis, Otitis externa und interna, fleckige Pigmentierung. Schlichtegroll erwähnt Flimmern vor den Augen, Abnahme der Sehschärfe und des Farbunterscheidungsvermögens, Rosenthal Schweißdrüsenabzesse und Furunkel, Brünnecke einen Schüttelfrost, Atzroth: Cyanose an Gesicht und Händen, Jollowitz: vorübergehende Darmlähmung nach Ueberdosierung, Katzenstein: Lippenödem nach jedesmaliger Einnahme, Karsten: Conjunctivitis und Lidödem, Spaar: Nystagmus, Miosis, Herabsetzung der Sehnenreflexe. Das sind alles Erscheinungen, die teils eine Steigerung der üblichen hypnotischen Nirvanol-Wirkungen sind, teils in wenig engem Zusammenhang mit dem Nirvanol stehen (Schweißdrüsenabzesse). Froboese berichtet aus einem Selbstversuch über unangenehme Sensationen in den Schleimhäuten, zumal des Kehlkopfes.

Abgesehen von diesen Nebenwirkungen sind sich aber im wesentlichen alle Autoren über die gute hypnotische Wirkung des Nirvanols einig, so auch Brodfeld, Raecke, Straub, Mausner, Pöllmann, Schlichting. Katzenstein, Pensky, Klebelsberg, Berlit berichten über ähnliche gute Wirkung des Nirvanols bei Epilepsie, wie mit dem verwandten Luminal. Katzenstein konnte bei Epilepsie monatelang täglich 0,3 Nirvanol geben ohne irgendwelche Nebenerscheinungen. Einen ausführlichen Bericht über die Anwendung von Nirvanol bei Kindern gibt 1919 Röder, die es bei einer größeren Auswahl von Kindern längere Zeit ausprobiert hat. Sie fand, daß es ein brauchbares Mittel sei, um bei Kindern mit ziemlicher Sicherheit in kurzer Zeit Schlaf von einiger Dauer hervorzurufen. Sie wendete es vorwiegend bei unruhigen, nervösen Kindern an und fand als Nebenwirkung nur manchmal eine

leichte Taumeligkeit nach dem Erwachen. Herz und Atemzentrum wurden selbst bei langer Dauer und hoher Dosierung nie affiziert. Der Urin war immer frei von pathologischen Bestandteilen. Sie gab bei Kindern über 3 Jahren bei akuter Unruhe täglich 0,3 bis 0,5, bei chronischer Darreichung 0,15 bis 0,3. Wurde das Nirvanol refracta dosi gegeben, so konnten die angegebenen Zahlen noch etwas überschritten werden. Appetit und subjektives Befinden waren unbeeinflußt. In einer Anzahl von Fällen chronischer Darreichung entstanden Fieber und Exanthem, meist zwischen dem 8. und 12. Tag, frühestens nach 3, spätestens nach 14 Tagen. In einem Falle nur traten Fieber und Exanthem nach einmaliger Applikation auf. Die Dauer des Exanthemfiebers betrug in der Regel 3—5 Tage. Bei neuer Nirvanol-Gabe, nachdem vorher ausgesetzt worden war, trat Fieber s chon bei geringerer Dosis und höher auf als vorher, Exanthem nur in einem einzigen Falle zum zweiten Male. Das Nirvanol wurde auch bei zwei Fällen von Chorea minor gegeben, Versuchen von Luce und Feigl folgend, die einige Male mit Erfolg die Chorea mit Luminal behandelt hatten. Sie gab dreimal täglich 0,15 g. In einem Falle chronisch rezividierender Chorea trat am 9. Tage Fieber, am 12. Exanthem auf, das Nirvanol wurde daraufhin abgesetzt. Schon nach neun Tagen ging die Bewegungsunruhe deutlich zurück, nach vierzehn Tagen bestand nur noch Hypotonie, im weiteren Verlaufe heilte die Chorea vollkommen. Ein zweites Kind mit leichterer Chorea bekam 2½ Wochen Nirvanol, konnte nach einem Monat geheilt entlassen werden. Als nächster berichtet im Dezember 1920 Rietschel über einen 12jährigen Knaben mit Chorea, der nach 14tägiger Nirvanol-Darreichung Fieber und Exanthem bekam und dessen Chorea unter dem Fieber schnell heilte.

1924 machte Hefter Versuche, die Chorea mit Nirvanol zu behandeln und sah nach Fieber und Exanthem eine schnelle Heilung. Sie ging von der bekannten Tatsache aus, daß durch parenterale Zufuhr von Eiweißstoffen der allergische Zustand des Organismus geändert und dadurch eine Infektion beeinflußt werden kann. Auch das Nirvanol ruft nach ihrer Meinung eine Umstimmung im Körper hervor, wenn auch anderer Art als die durch parenterale Eiweißzufuhr erzeugte. Durch Injektion von Milch, Casein etc. gelang es ihr nämlich nicht, eine Besserung der Chorea zu bewirken. Auch ohne Auftreten von Fieber und Eyanthem wurde in einigen Fällen die Chorea durch Nirvanol günstig beeinflußt und zwar schneller, als es nur durch die hypnotische Wirkung zu erklären wäre.

Ebenso schätzt Husler das Nirvanol als vorzügliches Mittel bei schweren Fällen von Chorea. Er gab meist 0,3 g täglich, 8—10, einmal 14 Tage lang. Zunächst beobachtete er häufig eine Verschlimmerung der choreatischen Symptome,

die dann einer baldigen Heilung Platz machte. In einem jahrelang bestehenden Chorea-Fall sah er vollkommene Heilung bei Verabreichung von täglich 0,3 g Nirvanol nur 5 Tage lang. In einem anderen Falle wurde ein Kind mit Nirvanol-Exanthem dem Sonnenlicht ausgesetzt. Es trat daraufhin Stomatitis, Blepharitis, Balanitis auf. Die Chorea war bald geheilt, nach 3 Wochen auch die Schleimhautentzündungen. Auch bei Chorea-Rezidiven zeigte sich eine gute Wirksamkeit. Acetyl-Nirvanol erwies sich als unbrauchbar. Husler nimmt nicht eine Wirkung nach Art der Reiztherapie an, sondern glaubt, daß das Nirvanol unmittelbar die Kerne im Mittelhirn beeinflusse. Deshalb finde sich, wie bei jeder Einwirkung auf das Großhirn, zunächst ein erregbarkeitssteigernder, dann ein hemmender Einfluß.

Ueber weitere Fälle von Chorea, die erfolgreich mit Nirvanol behandelt wurden, berichten Schmal und Matzdorf. U. a. erfolgte einmal die Heilung nach 4 Wochen, ohne daß Fieber und Exanthem aufgetreten waren. Zweimal bestand nur Exanthem ohne Fieber, trotzdem heilte die Chorea.

Pilz berichtet über eine auffallende Lungenerscheinung bei einem 10 jährigen Mädchen mit Angina, schwerer Endocarditis, zurückbleibender Mitralinsuffizienz, dessen nach zwei Monaten auftretende Chorea mit täglich 0,3 Nirvanol und Digitalis behandelt wurde. Am sechsten Tag traten Nasenflügelatmen, Zyanose, am siebenten Tag Fieber, Dyspnoe, Erbrechen, Husten auf. Röntgenologisch ausgedehnte Verschattung beider Lungen, die klinisch frei waren. Am 8. Tag feinblasiges Rasseln, leichte Schallverkürzung, Besserung der Chorea. Nach einigen Tagen Lunge klinisch und röntgenologisch frei. Pilz zieht ein Enanthen der Bronchialschleimhaut, dadurch Stauung, in Erwägung. Wahrscheinlicher ist, daß das stark geschwächte Herz, überanstrengt durch die choreatische Bewegungsunruhe, Dekompensationserscheinungen zeigt.

Brüning, der nie mehr als 0,3 g täglich gab, oft weniger, sah nur mäßige Erfolge. Bei seinen Patienten trat entweder nur Fieber oder nur Exanthem auf oder keines von beiden. Er gab gleichzeitig Arsen.

Auch Bendix sah wenig günstige Heilerfolge, einmal ein Rezidiv nach 2 Monaten. Genauere Dosierung wird nicht angegeben, sodaß man nicht ohne weiteres seine Resultate mit denen anderer Autoren vergleichen kann.

Weitere Angaben über die Therapie der Chorea finden sich bei Leichtentritt und Lengsfeld. Bei 20 Kindern wurde das Nirvanol angewandt, davon trat 6 mal kein Fieber, 6 mal kein Exanthem, 4 mal rezidivierendes Exanthem auf. Tagesdosis 0,2—0,45 g dem Alter entsprechend. Je zeitiger

die Nirvanol-Krankheit einsetzte, desto länger dauerte sie. Im Blute wurde Leucopenie, Lymphozytose, Eosinophilie gefunden, letztere schon vor Ausbruch des Exanthems. Das Serum der mit Nirvanol Behandelten besaß eine erhöhte Giftigkeit für Kaninchen, die daraufhin eine starke Lymphozytose und, wie Silberberg beobachtete, schwere Veränderungen im Knochenmark aufwiesen, sowie Blutungen in Milz, Leber und Niere.

Nach allen Berichten zeigt mit wenig Ausnahmen das Nirvanol einen guten therapeutischen Effekt auf die Chorea, ohne daß uns der Wirkungsorganismus klar ist. Erwähnt wurde schon die Ansicht von Husler, daß das Nirvanol direkt auf die erkrankten Hirnzentren wirke, und die Meinung von Hefter, die eine Umstimmung des Organismus annimmt. Rietschel betont, daß die Chorea unter dem Fieber geheilt sei.

Diese Meinung, daß die Chorea durch fieberhafte Erkrankungen günstig beeinflußt werden kann, besteht schon seit langer Zeit. Barthez und Rilliet berichten, daß von 19 Chorea-Fällen acht durch interkurrente Krankheiten schnell geheilt seien, besonders schnell durch Masern, Scharlach, Pocken, sodaß die den exanthematischen Krankheiten eine besondere Eignung zuschrieben. Sie fanden immer in den ersten Tagen der interkurrenten Erkrankung ein Zunehmen der choreatischen Erscheinungen, erst danach die Heilung.

Auch Szontagh berichtet 1901 von einer schweren, durch interkurrenten Scharlach geheilten Chorea.

Da nicht eine bestimmte, sondern ganz verschiedene Infektionskrankheiten in einzelnen Fällen eine Besserung der Chorea hervorrufen, nahm man als ihre gemeinsame Wirkung Fieber und Exanthem an, und es zeigt sich hierin deutlich eine Analogie zur Nirvanol-Krankheit. Trotzdem scheint es beim Nirvanol, wenn man die Berichte einzelner Autoren berücksichtigt, nicht nur auf Fieber und Exanthem anzukommen, da die Chorea manchmal auch ohne deren Auftreten günstig beeinflußt worden ist.

Um diesen besonderen Wirkungen des Nirvanols weiter nachzugehen, hat de Rudder Versuche unternommen, um die von Hefter und Jacobi betonte Umstimmung des Organismus genauer zu analysieren. Er stellte fest, daß im Körper vor dem Auftreten des Exanthems eine Alkalose herrsche, die mit dem Auftreten plötzlich in Azidose umschlage. Gleichzeitig mit der Alkalose finde sich eine Verminderung des ionisierten Serumkalks und eine Uebererregbarkeit der peripheren Nerven. Beim Umschlag zur Azidose zeige sich Eosinophilie und Linksverschiebung im Blutbild. Alle diese Erscheinungen gleichen denjenigen, die man bei der Serumkrankheit nach einmaliger oder mehrmaliger Injektion art-

fremden Serums auftreten sieht. Ein Unterschiedt besteht darum, daß beim Serum meist schon einmalige Injektion genügt, während beim Nirvanol im allgemeinen wiederholte Applikation erforderlich ist. Er erklärt das damit, daß das Nirvanol als Kristalloid schnell ausgeschieden wird, und deshalb der Nirvanol-Spiegel durch dauernde Nachfuhr hochgehalten werden muß, während das Serum als Kolloid längere Zeit zur Ausscheidung braucht. De Rudder glaubt nicht, daß das Nirvanol selbst als Antigen wirkt, sondern daß es sich im Körper mit irgend welchen Eiweißsubstanzen kuppele, die dann erst in der Verkuppelung artfremd wirken und die Nirvanolkrankheit hervorrufen. Daß diese Sensibilisierung auch durch fortgesetzte intrakutane Nirvanol-Injektionen hervorgerufen werden kann und dann am 8. Tag zu einer Reaktion der alten Injektionsfälle führt, konnte Bieberstein zeigen.

Mit der während der Alkalose herrschenden erhöhten Krampfbereitschaft würde die klinische Beobachtung übereinstimmen, daß in dieser Zeit die choreatischen Symptome zunehmen. Auch hier zeigt sich eine Verwandtschaft mit der Serumkrankheit, bei der Hopmann kurz vor Ausbruch des Exanthems, d. h. während der stärksten Alkalose eine tetanoide Uebererregbarkeit nachweisen konnte.

Nach dieser Theorie de Rudders wäre also die Heilung der Chorea durch Nirvanol letzten Endes auf den Umschwung von Alkalose zu Azidose zurückzuführen. Es gibt aber auch Fälle, in denen, ohne daß Fieber oder Exanthem auftreten, die Heilung in gleicher oder nicht wesentlich späterer Zeit einsetzt. Es müßte daher erst nachgewiesen werden, daß auch in diesen Fällen der gleiche Umschwung im Organismus stattfindet. Solange das nicht erwiesen ist, müssen wir annehmen, daß, evtl. neben dieser unspezifischen Umstimmung, noch eine besondere nur dem Nirvanol eigentümliche Wirkung an der Heilung mit beteiligt ist, die uns zur Zeit noch nicht näher bekannt ist.

Daß auch nicht die hypnotische Wirkung allein das Ausschlaggebende ist, zeigen Versuche mit dem chemisch nahe verwandten Luminal. Auch dieses hat man zur Heilung der Chorea in einzelnen Fällen mit gewissem Erfolg herangezogen. Aber es zeigte eine bedeutend weniger sichere und weniger schnelle Heilwirkung, selbst dann, wenn Fieber und Exanthem auftraten; manchmal versagte es ganz. Im Folgenden sollen 22 Fälle von Chorea minor mitgeteilt werden, die an der Kinderklinik der Charité vom Jahre 1924 bis 1928 mit Nirvanol behandelt wurden. Ein Chorea-Rezidiv wurde bei uns zum zweiten Male mit Nirvanol behandelt und wird im folgenden als eigener Fall mit gerechnet, da der zweite Verlauf vom ersten verschieden war.

Es handelt sich um 9 Knaben und 12 Mädchen. Die Altersverteilung ist folgende:

5 Jahre:	2 Kinder
6 „	1 „
7 „	3 „
8 „	2 „
9 „	6 „
10 „	4 „
11 „	2 „
12 „	1 „
13 „	1 „

Nervöse Belastung durch die Eltern ließ sich in 9 Fällen feststellen. Zweimal hatte die Mutter Chorea gehabt, zweimal Gelenkrheumatismus. Bei 5 Kindern fand sich Tuberkulose in der Familie, bei 2 Kindern Lues. Zwei Väter waren Trinker. Die Geburt und Entwicklung der Kinder verlief normal. Bis auf ein Kind lernten alle früh laufen; einige Kinder lernten spät sprechen. Mit Ausnahme eines Kindes, das die Hilfsschule besucht, kamen alle in der Schule ausreichend oder sogar gut mit. In der Anamnese von 7 Kindern wird berichtet, daß sie schon vorher „nervös" und psychisch empfindlich waren. Ein 9jähriges Mädchen litt an zeitweiliger Enuresis, deren Grundlage aus der Anamnese nicht zu ersehen ist.

In der Vorgeschichte der Kinder fanden sich am häufigsten Masern und zwar 13 mal, Varizellen 7 mal, Pertussis 3 mal, Otitis media 3 mal, Scharlach 2 mal, Diphtherie 2 mal, Mumps 1 mal, Ruhr 1 mal, häufige Anginen 4 mal. Diese Krankheiten gingen nie unmittelbar der Chorea voran, sondern lagen mindestens 1/4 Jahr, meist länger zurück. Relativ kurz vorher gegangen ist nur zweimal eine Angina, einmal eine Stomatitis, einmal eine Otitis media. Chorea hatten, außer den zwei Rezidiven nach der Nirvanol-Behandlung, zwei Kinder schon früher gehabt. Bei 6 Kindern bestand vor längerer Zeit ein Gelenkrheumatismus, dabei entstand in einem Falle eine Affektion des Herzens bei der zweiten Attacke.

Vor dem Nirvanol war die Chorea behandelt worden mit: Eisen zweimal, Arsen einmal, Neravantabletten einmal, Tonogen ambulant einmal, in der Klinik einmal, Bromural zu Hause einmal, in der Klinik dreimal, Chloralhydrat einmal.

Die *Pirquet'sche* Probe wurde bei 20 Kindern vorgenommen. Sie war einmal positiv, einmal fraglich, 18 mal negativ. In einem Falle war bei negativem Pirquet die Intrakutanreaktion auf 1/10 mg Alttuberkulin positiv.

Die Dauer der Chorea vor der Behandlung schwankte zwischen 1 und 12 Wochen. 17 Kinder waren 1—4 Wochen krank, 3 Kinder 8, 1 Kind 10, 1 Kind 12 Wochen.

Abgesehen von den schon erwähnten 5 Fällen, in denen Gelenkrheumatismus längere Zeit der Chorea vorangegangen war, fanden sich in weiteren 5 Fällen Gelenkaffektionen in unmittelbarem Zusammenhang mit der Chorea. Dreimal schloß sie sich direkt an einen Gelenkrheumatismus an, einmal traten beide Erkrankungen gleichzeitig auf, einmal wurden in der 3. Woche der Chorea rheumatische Gelenkerscheinungen beobachtet.

Die Dosierung des Nirvanols war folgende: In einer 1. Gruppe von 15 Fällen wurde täglich zweimal 0,3 g Nirvanol gegeben, und zwar im Verlauf der ganzen Behandlung durchschnittlich 3,7 g. Dabei betrug die höchste Gesamtmenge 4,8 g, die geringste 3,0 g. Die durchschnittliche Dauer der Verabreichung betrug 6,2 Tage und schwankte dabei zwischen 5 und 8 Tagen.

Die Dosierung einer 2. Gruppe von Fällen war in einzelnen verschieden, doch wurde mit einer Ausnahme die Dosis von 0,6 g pro die nie überschritten. Die Fälle waren folgendermaßen dosiert:

1. 2 x 0,3	Nirvanol	6	Tage,	1 x 0,3	Nirvanol	3 Tage
2. 1 x 0,3	„	6	„			
3. 1 x 0,3	„	10	„	2 x 0,3	„	2 „
4. 1 x 0,3	„	13	„	2 x 0,3	„	7 „
5. 3 x 0,1	„	1	„	5 x 0,1	„	8 „
6. 2 x 0,15	„	5	„	3 x 0,15	„	2 „

In dem Falle, in dem die Tagesdosierung von 0,6 g überschritten wurde, bekam das Kind:

2 x 0,3 g Nirvanol 20 Tage, 3 x 0,3 Nirvanol 6 Tage.

Schließt man diesen besonders zu besprechenden Fall aus, so betrug die durchschnittliche Behandlungsdauer in dieser zweiten Gruppe von Fällen 11 Tage, im Minimum 7, im Maximum 20 Tage. Die mittlere Gesamtdosis betrug dabei 4,0 g, die höchste 8,1 g, die niedrigste 1,8 g.

Bei den 15 mit täglich 2 x 0,3 g Nirvanol behandelten Fällen trat 14 mal Fieber auf. Der Fieberbeginn war:

7 x am 6. Tag nach Beginn der Nirvanol-Verabreichung
2 x „ 7. „
2 x „ 5. „
1 x „ 8. „
1 x „ 10. „ , durchschnittlich am 6,6. Tag.

Bei den mit anderer Dosierung behandelten Fällen trat
3 x kein Fieber auf,
2 x am 6. Tag,
2 x am 12. Tag.

Die Fieberdauer in der mit 2 x täglich 0,3 behandelten Gruppe schwankt zwischen 2 und 9 Tagen, und zwar:

2 x 2 Tage Fieberdauer
2 x 3 „
1 x 4 „
2 x 6 „
1 x 7 „
2 x 8 „
4 x 9 „ , im Durchschnitt 6 Tage.

In der anders behandelten Gruppe dauerte das Fieber

1 x 1 Tag
1 x 2 „
1 x 6 „
1 x 13 „ , im Durchschnitt 5,5 Tage.

Exantheme traten in den mit 2 x 0,3 g Nirvanol täglich behandelten Fällen immer auf:

6 x am 9. Tag
3 x „ 8. „
4 x „ 7. „
1 x „ 6. „
1 x „ 10. „ , durchschnittlich am 8,1 Tag.

In der 2. Gruppe fehlte das Exanthem dreimal. In den übrigen Fällen fand es sich am 6., 7., 9., 12. Tag.

Die Dauer der Exantheme betrug 3—4 Tage, zweimal nur einen Tag, Verlauf und Aussehen waren nicht einheitlich. Manchmal bestand nur ein leichtes Erythem des Gesichts, meist dehnte sich das Exanthem, vom Gesicht oder den Extremitäten ausgehend, über den ganzen Körper aus.

Das Aussehen war oft morbiliform, einmal scarlatiniform, einige Mal urticariell. Juckreiz wurde zweimal angegeben. Nicht selten ging dem Auftreten des Exanthems eine leichte ödematöse Schwellung des Gesichts voran, wie sie schon von Jacob als „Nirvanol-Gesicht" beschrieben wurde. Mehrmals erstreckte sich die Rötung auch auf Conjunctiven und Mundschleimhaut.

Der Fieberverlauf bei den mit täglich 2 x 0,3 g Nirvanol behandelten Fällen zeigte im wesentlichen zwei Typen. In der Hälfte der Fälle stieg das Fieber steil an bis zur maximalen Höhe (39—40°), hielt sich dort unter geringen Schwankungen einige Tage lang und fiel dann lytisch ab. In der anderen Hälfte schwankte die Temperatur zunächst einige Tage um 38°, bevor sie auch zu einer Höhe von 39—40° anstieg, um sich weiterhin wie der erste Typ zu verhalten. Nur in 3 Fällen wurden 39° nicht überschritten.

Bei den Fällen mit geringerer Dosierung war das Fieber, wenn es überhaupt auftrat, entsprechend niedriger. Nur in einem Falle erreichte es 38,5°, sonst blieb es unter 38°.

In den Fällen, in denen Exanthem und Fieber bestanden, erschien das Exanthem meist nach dem Fieber, 1—3 Tage später.

Exanthem nach Fieber 12 mal
" vor " 2 "
" gleichzeitig mit Fieber 3 mal.

In drei Fällen rezidivierten Fieber und Exanthem. Einmal traten sie, nachdem eine leichte Temparaturerhöhung und Exanthem abgeklungen waren, bei Erhöhung der Nirvanol-Dosis zum zweiten Male auf. Im zweiten Falle ereignete sich das gleiche, als nach zweitägigem Aussetzen von neuem Nirvanol gegeben wurde, im dritten Falle, ohne daß eine Aenderung der Darreichung stattfand.

Der Puls war im allgemeinen niedrig. Entweder zeigte er überhaupt keine dem Temparaturanstieg entsprechende Beschleunigung, oder er folgte nur in den beiden ersten Tagen der Temperaturzunahme und ging dann trotz Bestehens des Fiebers auf den Ausgangswert zurück. Er war immer voll und gut gespannt und zeigte keine Unregelmäßigkeit in Schlagfolge und Qualität. Nur in einem Falle wurde er nach einer 15tägigen Nirvanol-Darreichung von 2 x 0,3 g täglich etwas klein, was durch Coffein leicht zu beheben war.

Deutlich war in 19 Fällen eine mehr oder weniger starke Benommenheit, die manchmal schon am zweiten Tage der Medikation begann, oft erst kurz vor Fieberausbruch. In einzelnen Fällen war sie so stark, daß die Kinder einnäßten.

Während der Nirvanolbehandlung zeigte sich meist eine ausgesprochene Zunahme der choreatischen Symptome, besonders der Hypotonie, sodaß die Kinder nicht mehr stehen konnten, sprechen und schreiben oft vollkommen unmöglich wurde. Die Steigerung der Reflexe ließ während der starken Benommenheit nach, in drei Fällen waren sie vorübergehend nicht mehr auslösbar.

Dreimal werden Störungen an den Augen angegeben: im ersten Falle ein leichter Strabismus convergens, in einem zweiten Falle Doppeltsehen, in einem dritten Doppeltsehen, Nystagmus und Flimmern vor den Augen. In keinem dieser Fälle blieb irgend eine Störung bestehen.

Mit Abfallen des Fiebers gingen die choreatischen Symptome jedesmal zurück, um in verschieden langer Zeit ganz zu verschwinden.

Die Kinder standen frühestens am 8., spätestens am 38. Tage nach Beginn der Nirvanol-Behandlung auf. Wenn man zwei Fälle abrechnet, in denen außergewöhnlich lange Nirvanol verabreicht wurde, weil kein Fieber und Exanthem auftrat, sodaß die Kinder erst am 23. und 38. Tag aufstehen konnten, so erhält man einen Durchschnitt von 16,5 Tagen.

Während der Dauer der Nirvanol-Verabreichung und des Fiebers bestand in ca. der Hälfte der Fälle eine mäßige Obstipation.

Das Körpergewicht nahm bei 14 Kindern während des Verlaufs der Chorea zu, in einem Falle um 3,4 kg, häufig um 1 kg. In 6 Fällen verminderte es sich, einmal um 1 kg, sonst bedeutend weniger.

Bei 8 Kindern fanden sich Erscheinungen am Herzen. In einem Falle lag sehr wahrscheinlich ein congenitales oder schon früher erworbenes organisches Vitium vor. Die Herzfigur war schon im Beginn der Chorea verändert, es war ein nicht funktionelles lautes systolisches Geräusch zu hören. Eine Verschlimmerung während der Chorea zeigte sich nicht.

Bei den 7 anderen Kindern konnten während der Chorea weiche systolische Geräusche beobachtet werden, die auf Lagewechsel, Hochlagerung der Beine, Schmerz und andere Reize hin verschwanden. Die Herzen waren normal konfiguriert, wie röntgenologisch bestätigt wurde. Bei der Nachuntersuchung fanden sich mit einer Ausnahme, wo die Töne rein waren, die gleichen funktionellen Geräusche vor. Keines der Kinder hat jemals irgend eine Beeinträchtigung der körperlichen Leistungsfähigkeit oder sonstige Beschwerden gezeigt.

Im ganzen konnten 17 Kinder nachuntersucht werden. Hiervon hatte eins bald nach der Entlassung ein kurzdauerndes Rezidiv gehabt, seither keine choreatischen Erscheinungen mehr. Ein zweites Kind bekam nach drei Jahren ein Rezidiv und wurde bei uns wieder einer Nirvanol-Behandlung unterzogen. Ein 3. bekam nach einem halben Jahr eine leichte, nach einem Jahr eine schwere Chorea und wird bei uns wieder mit Nirvanol behandelt. Die übrigen 14 Kinder waren bei der Nachuntersuchung absolut frei von choreatischen Symptomen und hatten auch in der Zwischenzeit weder eine Chorea noch einen Gelenkrheumatismus.

Von den nicht wieder untersuchten 4 Kindern sind zwei erst kurze Zeit entlassen, eins konnte nicht erreicht werden.

Das 4. Kind ist drei Jahre nach der Chorea nach Bericht der Mutter an einem schweren Gelenkrheumatismus mit Herz- und Nierenkomplikationen ad exitum gekommen. Dieses Kind hatte bereits vor der Chorea zweimal einen Gelenkrheumatismus gehabt, bei der Behandlung aber ein gutes Ansprechen auf Nirvanol gezeigt.

Veranlaßt durch die von einzelnen Autoren beobachteten Veränderungen im Blutbild, haben wir dieses in einigen Fällen untersucht und auch einige Male eine Zunahme der Eosinophilen im Verlauf der Behandlung gefunden. Daraus weitergehende Schlüsse auf den Mechanismus der Nirvanol-Wirkung zu ziehen, sehen wir uns nicht berechtigt, da die Zahl der auf

Eosiniphilie untersuchten Fälle zu gering ist und auch Leopold angibt, daß in der Hälfte aller Chorea-Fälle überhaupt mit Zunahme der choreatischen Symptome eine Eosiniphilie auftrete. Die sonst in der Literatur der Chorea häufig gefürchtete Anaemie konnten wir nicht beobachten, wie es ja auch dem guten Befinden der Kinder nach der Nirvanol-Kur entsprach. Es sei daran erinnert, daß in 2/3 der Fälle eine Gewichtszunahme zu konstatieren war.

Hervorzuheben ist, daß es bei der Nirvanol-Behandlung nicht notwendig ist, wie es früher unbedingt gefordert wurde, die Kinder zu isolieren und in größtmöglicher Ruhe zu halten. Unsere Choreatiker liegen immer mit etwa 10 anderen Kindern zusammen in einem Saal, sodaß von absoluter Ruhe nicht gesprochen werden kann. Wir haben davon weder eine Verzögerung der Heilung, noch eine Gefährdung der anderen Kinder gesehen.

Die Beobachtung von Müller, daß die an Chorea erkrankenden Kinder meist eine gute Intelligenz besitzen, konnten wir durchaus bestätigen. Die Angabe in einigen Anamnesen, daß das Kind etwas spät sprechen gelernt habe, besagt bei dieser durch die Umwelt zu erlernenden Funktion nichts dagegen, denn es handelt sich bei uns fast durchweg um Kinder aus sozial schlechter gestellten Kreisen.

Ob die oben erwähnte Tatsache, daß bis auf einen Fall der Pirquet immer negativ war, in irgend einem Zusammenhang mit der Chorea steht, bedarf noch weiterer Untersuchungen. Immerhin finden wir sonst bei Berliner Kindern in diesem Alter bedeutend häufiger einen positiven Piquet. Die oft vorangegangenen Masern lagen zuweit zurück, als daß sich daraus ein Negativwerden der Reaktion erklären ließe.

Wie weit die früher erwähnten Augenerscheinungen auf das Nirvanol zurückzuführen sind, ist fraglich. Soltmann sagt in seinem Handbuch, daß bei keiner schweren Chorea der Nystagmus ganz fehle. Andererseits wurden bei schweren Fällen von Nirvanol-Vergiftung von Curschmann und Gelhorn auch Augensymptome beobachtet, jedoch entsprach der sonstige Zustand unserer Kinder in keiner Weise diesen schweren Vergiftungsfällen. Vielleicht erklärt sich die Erscheinung so, daß das Auftreten von Strabismus und Nystagmus mit der Zunahme der choreatischen Erscheinungen, wie sie durch die Wirkung des Nirvanols hervorgerufen wird, überhaupt auf eine Stufe zu setzen ist. Mit dem Rückgehen der schweren choreatischen Symptome verschwanden immer auch die Augenerscheinungen.

Da von verschiedener Seite ein enger Zusammenhang zwischen Chorea und Gelenkrheumatismus angenommen wird, haben wir untersucht, ob sich Verlauf und Heilung der Chorea bei Kindern mit Gelenkrheumatismus anders verhalten

als bei solchen ohne diesen. Bei zwei von fünf Kindern, deren Arthritis längere Zeit vorangegangen war, trat ein leises systolisches Geräusch am Cor auf, das sich als funktionell erwies. Sonst zeigte sich bei diesen fünf Kindern keinerlei Unterschied gegenüber früher gesunden Kindern.

Bei fünf weiteren Kindern, bei denen im Beginn oder Verlauf der Chorea Gelenkaffektionen auftraten, stellte sich viermal ein funktionelles systolisches Geräusch ein. Die Heilung setzte etwas später ein als bei anderen Kindern, nämlich durchschnittlich nach 23 Tagen im Gegensatz zu 16 Tagen, vom Absetzen des Nirvanols an gerechnet.

Außer bei diesen 6 Kindern mit Arthritis rheumatica zeigte sich nur noch bei zwei anderen Kindern ein Befund am Herzen. In einem Falle bestand ein rein funktionelles systolisches Geräusch. Im anderen Falle schien es sich, wie schon oben erwähnt, um ein schon vor der Chorea bestehendes organisches Vitium zu handeln. Die in der Literatur gefürchtete Endocarditis, so wie sie beim Gelenkrheumatismus auftritt, konnten wir in keinem Falle beobachten.

Von gewissem Einfluß auf die Heilung der Chorea scheint die Dauer vor Beginn der Behandlung zu sein. Die erst bis zu 3 Wochen erkrankten Kinder waren durchschnittlich am 16. Tag geheilt, die übrigen am 20. Tag, jedoch zeigen sich im einzelnen große Abweichungen von diesen Mittelwerten.

Die in der Literatur verschiedentlich zu findende Beobachtung, daß das Nirvanol bei einem Chorea-Rezidiv weniger gut wirke als bei einer erstmaligen Erkrankung, konnten wir nicht unbedingt bestätigen. Zwar traten bei einem Jungen trotz 26 tägiger Nirvanol-Verabreichung kein Fieber und Exanthem auf. Man konnte ihn aber 25 Tage nach Absetzen des Medikaments als geheilt bezeichnen. Zwei andere Kinder, die zum zweiten Male Chorea hatten, waren am 13. bezw. 18. Tage geheilt.

Bei dem einen Rezidiv, bei dem auch die erste Chorea mit Nirvanol behandelt worden war, zeigten sich keinerlei Erscheinungen von Ueberempfindlichkeit, vielmehr hatte das Kind bei der ersten Behandlung einen Temperaturanstieg in den drei ersten Tagen, der sich am 12. Tage wiederholte. Bei der zweiten Nirvanol-Kur trat das Fieber erst am 6. Tage auf. Die Heilung erfolgte am 18. Tage nach Absetzen des Nirvanols.

Es bleiben nun noch als wichtige Punkte zu untersuchen: Einmal, von welchen Faktoren das nicht immer regelmäßige Auftreten von Fieber und Exanthem abhängt, und andererseits, wie weit dieses Auftreten und Fehlen von Fieber und Exanthem, sowie deren Verlauf, von Bedeutung für die Heilung der Chorea sind.

Wenn wir zunächst den Einfluß der Dosierung nachprüfen, so ergibt sich, daß am sichersten bei einer Verabreichung von täglich 2 x 0,3 g Nirvanol mit dem Auftreten von Fieber und Exanthem zu rechnen ist. Bei weniger als täglich 0,5 g fanden sich bei unseren Kindern fast immer Unregelmäßigkeiten im Auftreten dieser Erscheinungen.

Ein wenig eindeutiges Resultat gibt zunächst eine Beziehungsetzung zur Gesamtmenge, denn das Fieber fehlte sowohl nach einer im ganzen verabreichten Dosis von 1,8 bezw. 2,4 g, wie nach einer solchen von 8,1 bezw. 17,4 g. Aber vielleicht lassen sich diese 4 Extremfälle damit erklären, daß die zwei letzten Kinder sich absolut refraktär dem Nirvanol gegenüber verhielten und deshalb nicht mitrechnen, während die zwei ersteren eine zu geringe Gesamtmenge erhielten.

Ein weiterer Zusammenhang ergab sich zwischen dem Alter der Kinder und der Dosierung.

Bei 4 bis 6jährigen Kindern trat bei Dosierung von unter 2 x 0,3 g Nirvanol doppeltes oder gar kein Fieber auf.

Bei 7 bis 11jährigen Kindern entstand bei 2 x 0,3 g immer Fieber und Exanthem. Bei einem 10jährigen Kind, das weniger erhielt, blieben beide aus.

Unsicher war die Wirkung bei 12 bis 14jährigen Kindern auch bei 2 x 0,3 g täglich. Das Fieber trat sehr spät auf oder fehlte, manchmal fehlte auch das Exanthem.

Daraus könnte man schließen, daß man einerseits bei 7 bis 11jährigen Kindern mit 2 x 0,3 g täglich mit großer Wahrscheinlichkeit Fieber und Exanthem erzeugen kann, daß andererseits die kleineren Kinder, denen mit Rücksicht auf ihr Alter kleinere Mengen gegeben worden waren, zu niedrig dosiert waren, und daß die Kinder über 11 Jahre evtl. noch größere Mengen gebraucht hätten.

Da aber auch bei gleichen Nirvanol-Gaben in gleichem Alter individuell Differenzen noch zu finden sind, haben wir einmal versucht, von einer ganz anderen Seite eine Erklärung hierfür zu suchen, die auch nicht ganz resultatlos blieb. Wir gingen davon aus, daß Kinder auf gleiche Infektionen oder Intoxikationen recht verschieden mit Fieber und Exanthem zu reagieren pflegen. Der einzige Maßstab, der uns für diese Bereitschaft zur Verfügung stand, war die Anzahl der schon überstandenen Infektionskrankheiten. Da die Kinder mit einer Ausnahme alle aus Berlin stammten, ergaben sich keine wesentlichen Differenzen in der Exposition.

6 Kinder hatten vor der Chorea keinerlei fieberhafte und exanthematische Krankheiten. Diese verhielten sich folgendermaßen:

Bei 2 Kindern trat weder Fieber noch Exanthem auf,
bei 2 Kindern Exanthem, aber kein Fieber,
bei 2 Kindern beides, das Fieber aber erst sehr spät, am 12. bezw. 9. Tag, im letzteren Falle nach dem Exanthem.

Früher viele fieberhafte und exanthematische Krankheiten hatten 7 Kinder. Bei diesen allen traten Fieber und Exanthem auf. Besonders schwer war der Verlauf bei dem jüngsten Kind, das mit 6 Jahren schon Gelenkrheumatismus, Scharlach, Masern, Pertussis, Varizellen und häufige Urticaria und Anginen durchgemacht hatte. 5 andere Kinder hatten vor der Chorea nur Masern; alle bekamen zu normaler Zeit Fieber und Exanthem.

3 weitere Kinder hatten früher Gelenkrheumatismus, eins außerdem Diphtherie, eins Masern. Zwei reagierten in normaler Weise; das dritte bekam kein Exanthem und nur einen Tag Fieber. Allerdings war dieses 10jährige Kind mit täglich 1 x 0,3 g und einer Gesamtmenge von 1,8 g zu niedrig dosiert, um es ohne weiteres mit den anderen Kindern zu vergleichen.

Bei allen Kindern, die früher fieberhafte Infektionen gehabt hatten, trat also nach Nirvanol Fieber und Exanthem auf.

Bei den Kindern, die früher keine fieberhaften Erkrankungen durchgemacht hatten, trotzdem sie sich in einem Alter befanden, wo sie in Berlin genügend Gelegenheit gehabt hätten, sich zu infizieren, trat Fieber und Exanthem entweder überhaupt nicht oder erst besonders spät auf.

Zusammenfassend kann man also sagen, daß das Entstehen von Fieber und Exanthem mit gewisser Sicherheit zu erwarten ist bei einer dem Alter entsprechenden Dosierung und bei einem Kinde, das überhaupt die Neigung hat, mit diesen Erscheinungen zu reagieren.

Hingegen ist das Auftreten von Fieber und Exanthem ungewiß, wenn bei genügender Exposition überhaupt noch keine fieberhaften und exanthematischen Erkrankungen vorausgegangen sind, oder wenn die Dosierung nicht hoch genug ist.

Nun bleibt noch zu untersuchen, wie die Heilung der Chorea mit diesen Erscheinungen zusammenhängt.

Zunächst sehen wir, daß, je früher das Fieber nach dem Beginn der Nirvanol-Verabreichung begann, desto später im allgemeinen das Kind frei von choreatischen Symptomen wurde. Bei einem Fieberbeginn nach 5—6 Tagen erfolgte die Heilung durchschnittlich am 20. Tage. Bei einem Beginn nach 7—12 Tagen durchschnittlich am 15. Tage.

Daß sich die Heilung bei lang anhaltendem Fieber länger hinauszieht als bei kurz dauerndem Temperaturanstieg ist selbstverständlich, da die Zeit des Fiebers mitzurechnen ist.

Bei einer Fieberdauer von 1—4 Tagen trat die Heilung durchschnittlich am 13. Tage, bei einer Dauer von 6—13 Tagen am 22. Tage nach Absetzen des Nirvanols ein; bezw. gerechnet vom Beginn der Nirvanol-Darreichung am 21. und 28. Tage.

Kein Zusammenhang ließ sich bei unseren Kindern zwischen der Höhe des Fiebers und der Schnelligkeit der Heilung nachweisen. Ein Kind, das 5 Tage lang gegen 40° Fieber hatte, war 6 Tage danach geheilt, ein anderes, das 6 Tage lang ebenso hoch fieberte, erst 29 Tage später. Die Kinder mit niedrigen Temperaturen waren meist verhältnismäßig früh geheilt, doch läßt sich das wohl auf die kurze Dauer zurückführen.

Ueber den Einfluß des Exanthems können wir wenig aussagen, da es nur bei 3 Kindern fehlte. Diese waren am 16., 30. und 51. Tage nach Beginn der Verabreichung geheilt.

Die vier Kinder, die kein Fieber bekamen, waren am 28., 30., 30., 51. Tage nach Beginn geheilt, also verhältnismäßig spät.

Bezieht man die Höhe der Tagesmengen auf die Dauer bis zur Heilung, so ergibt sich bei einer Dosis von täglich 2 x 0,3 g die Heilung im Durchschnitt 19,5 Tage nach Absetzen des Nirvanols, bei geringerer Dosierung 13,4 Tage. Rechnet man von Beginn der Nirvanol-Applikation an, so verschwindet dieser Unterschied fast, indem im ersten Falle 25,5 Tage, im zweiten Falle 26,8 Tage gebraucht werden; d. h. im ganzen betrachtet, daß die einzelne Dosierung im Hinblick auf die Schnelligkeit ohne wesentlichen Einfluß ist.

Aehnliches ergibt sich für die Gesamtdosis. Teilen wir die Fälle in solche mit einer Gesamtmenge von 1,8 bis 3,6 g Nirvanol und in solche von 4,2 bis 17,4 g, so finden wir eine Heilung für

Gruppe I: 21 Tage nach Absetzen, 27 Tage nach Beginn
„ II: 12 „ „ „ , 23 „ „ „

der Nirvanol-Medikation; d. h. also, daß die mit der höheren Gesamtmenge verbundene längere Applikationsdauer und die schweren und länger dauernden Intoxikationserscheinungen durch eine bedeutend schneller erfolgende Heilung wieder ausgeglichen werden.

Wichtig ist nun noch die Frage der Rezidive nach der Nirvanol-Behandlung. Vier Kinder hatten Rezidive, zwei von ihnen hatten auch nach längerer Verabreichung weder mit Fieber noch Exanthem reagiert. Von den beiden anderen hatte das eine ein leichtes Exanthem ohne Fieber, das andere nur kurz dauernden geringen Temperaturanstieg. Diese zwei hatten täglich nur 1 x 0,3 Nirvanol bekommen. Da alle anderen Kinder, soweit sie nachuntersucht werden konnten, keine Chorea-Rezidive durchgemacht haben, scheint es doch von einer gewissen Wichtigkeit zu sein, daß der Körper einmal

auf die Nirvanol-Intoxikation reagiert, um von späteren Rückfällen verschont zu bleiben.

Wir fanden also, wenn man lediglich die Schnelligkeit der Heilung berücksichtigt, als günstig: protrahierte Verabreichung, kurze Fieberdauer. Andererseits ist es aber wichtig, die Behandlung so zu leiten, daß man eine gewisse Aussicht hat, keine Rezidive zu bekommen; und hierfür scheint es notwendig zu sein, einmal den Organismus mit einer größeren Nirvanol-Menge zu überschwemmen, d. h. also, die Tagesdosen nicht zu klein zu wählen.

Länger als 12 Tage Nirvanol zu geben, halten wir für unzweckmäßig, da die Kinder entweder innerhalb dieser Zeit darauf reagiert haben oder es bei längerer Verabreichung auch nicht mehr tun würden. Zu dieser letzteren Gruppe gehören besonders die schwer fiebernden Kinder, die man vielleicht überhaupt von der Nirvanol-Behandlung ausschließen sollte.

Bei den übrigen wäre eventuell zu berücksichtigen, daß man denjenigen mit besonders starker Fieberbereitschaft eine etwas geringere Tagesdosis gibt, um zu heftige Reaktionen zu vermeiden, also etwa 0,4 g täglich, während man den anderen 0,5—0,6 g geben muß.

Zum Schluß sei noch ein nach Abschluß der Arbeit in Behandlung kommender Fall eines 9jährigen Knaben erwähnt, der zunächst nichts Auffälliges zeigte. Er erhielt 10 Tage lang 2 x 0,3 g Nirvanol täglich bis zum Auftreten von Fieber und Exanthem. Am 4. Tag des Nirvanol-Fiebers trat eine rechtsseitige Oberlappenpneumonie auf, die nach 6 Tagen unter zunehmender Herzschwäche und Atemnot ad exitum führte. Bei der Obduktion fand sich neben der Pneumonie eine eitrige Leptomeningitis. Daß das Nirvanol die Komplikationen und den letalen Ausgang hervorgerufen hat, ist nicht anzunehmen, daß es sie verhüten konnte, war nicht zu erwarten. Hingegen wäre wohl ohne die verdeckende Nirvanol-Intoxikation eine Diagnose der Meningitis intra vitam eher möglich gewesen.

Wenn wir also die Ergebnisse der Arbeit noch einmal zusammenfassen, so finden wir, daß das Nirvanol die Chorea sowohl schneller als auch sicherer heilen kann als alle uns bisher bekannten Mittel, andererseits bleibt es wegen der Schwere der Intoxikationserscheinungen doch durchaus zu wünschen, daß man einen Weg findet, die Behandlung weniger angreifend zu gestalten.

Wir haben zwar niemals bleibende Schädigungen gesehen, sind aber doch in Uebereinstimmung mit den meisten anderen Autoren der Meinung, daß die Nirvanol-Therapie der Klinik vorbehalten bleiben sollte.

Der Verlauf der Chorea während der Nirvanol-Behandlung läßt sich gut an der Schrift der Kinder verfolgen. Sie zeigt zunächst durch die dem Choreatiker eigene Ungeschicklichkeit ausfahrende Züge. Bei Zunahme der Chorea unter der Nirvanol-Intoxikation nimmt die Schwierigkeit des Schreibens noch zu. Oft können nur noch einzelne Worte oder Buchstaben geschrieben werden, während der Periode stärkster Benommenheit ist selbst dieses unmöglich.

Mit Abklingen des Fiebers setzt die Schreibfähigkeit oft überraschend schnell wieder ein oder zeigt bald danach plötzlich eine deutliche Besserung. In anderen Fällen erholt sich die Schrift langsamer, der gleichmäßig fortschreitenden Heilung entsprechend.

Wir legen eine Probe ein, aus der der Verlauf der Nirvanol-Behandlung ganz gut zu ersehen ist.

Literatur.

Atzrott: Ther. d. Gegenw. 1920. S. 375.
Barthez und Rilliet: Kinderkrankheiten. Bd. II. 1855.
Baum: Ther. Monatsh. 1919. Oktober.
Bendix: Med. Welt. 1928. IX.
Berkefeld: I. D. 1921.
Berlitt: Ztschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. Bd. 61.
v. Bernuth: Kli. Wo. 1923. 25.
Bresler: Psych. neur. Wochenschr. 1919. Nr. 15/16.
Brock: Zeitschr. f. kl. Med. Bd. 101.
Brodfeld: Med. Kl. 1920. 7.
Brüning: Med. Welt 1927. 21.
Brünnecke: Berl. Kl. W. 1920. 14.
Bruns; Cramer, Ziehen: Handb. d. Nerv. Krkh. i. Kindesalter.
Carsten: Wschr. f. Ther. u. Hyg. d. Auges 1920.
Curschmann: Ther. Monatsh. 1918. Februar.
Czerny: Monatsschr. f. Kinderheilkunde. 1916. Bd. 14.
Duzàr: Monatsschr. f. Kinderheilkunde. 1926. Bd. 31.
Eder: Ther. d. Gegenw. 1912. Juni.
Feigl: Ther. Monatsh. 1918. 7.
Froboese: D. M. W. 1920. S. 186.
Freund: D. M. W. 1919. Nr. 50.
Fürbringer: Ther. d. Gegenw. 1918.
Fürer: Mü. M. W. 1912. Nr. 30.
Geill: Psych. neur. Wochenschr. 1919. 11 u. 12.
Gellhorn: Allg. med. Zentralztg. 1919 Nr. 6.
Golliner: D. M. W. 1920. Nr. 3.
Göppert: Ther. Halbmonatsschr. 1920. 1.
Gottstein: Kli. Wo. 1927. 45.
" Med. Welt. 1928. 16.
Graeffner: Berl. Kl. W. 1912. 20.
Gregor: Ther. M. H. 1912. S. 415.
Hansen: Christiania 1914.
Hefter: Zeitschr. f. Kinderheilkunde 1924 Bd. 38.
Henoch: Vorlesg. über Kinderkrankheiten.
Heubner: Lehrbuch der Kinderkrankheiten. 1911.
Hopmann: Kli. Wo. 1925. 38.
Husler: Zeitschr. f. Kinderheilkunde. 1924. 38.
Jacob: D. M. W. 1919. S. 1331.
Jacobi: D, M. W. 1920. S. 279.
Karger: Jahrb. f. Kinderheilk. 1921. 95.
Katzenstein: Med. Kl. 1920. 6.
Kißmeyer: Zit. Med. Kl. 1920. 6.
v. Klebelsberg: Med. Kl. 1921. 20.
Klemperer; Ther. d. Gegenw. 1921.
König: Berl. Kl. W. Jahrg. 49 Nr. 40.
Lauterer: Sborniku lékarském 1926. Bd. 27. S. 595.
Leichtentritt: u. Lengsfeld: Kli. Wo, 1928. 13 u. Jahrb. f. Kdhkde. 122.
" " " Med. Kl. 1928. S. 764.

Lepehne: Mü. M. W. 1921.
Litten: Verhandlg. d. Ver. f. inn. Med. 14. S. 293.
Loewe: D. M. W. 1912. 20.
Michalke: D. M. W. 1919. 14.
Müller: Verh. d. dtsch. Ges. f. Kdhkde. 1901.
Luce u. Feigl: Ther. M. H. 1918. 7.
Majerus: Berl. Kl. W. 1918. 46.
„ Ther. M. H. 1919.
„ Zeitschr. f. Nervenheilkunde. 63.
Matzdorf: D. M. W. 1926. 13.
Mausner: Allg. med. Zentralztg. 1921. 3.
Mauthner: Wien. Kl. W. 1927. 19.
„ Mitteilg. d. Volksgesundh. Amtes. 1927. 5.
Mendel: Neur. Zbl. 1919. S, 637.
Pensky: Med. Kl. 1919. 15.
v. Pfaundler: Zeitschr. f. Kinderheilk. 1926. 41.
„ Jahrb. f. Kinderheilk. 54.
Pick: Aerztl. Praxis. 1927. 7,
Pilz: Arch. f. Kinderheilkunde. 1927, 82.
Piotrowsky: Mü. M. W. 1916. 43.
„ Ther. M. H. 1919. Februar.
Plusky: Med. Kl. 1918. 38.
Pöllmann: Allg. Med. Zentr. Ztg. 1920. 11.
Räecke: Med. Kl. 1912. 21.
„ Ther. Halbmonatschr. 1920. 4.
Rice: Journ. Boston. 1858.
Rietschel: Mü. M. W. 1921.
Reye: Mü. M, W. 1920. S. 1120.
„ D. M. W. 1920. S. 114.
Roeder: Ther. M. H. 1919,
Rosenthal: D. M. W. 1920. 5

Lebenslauf.

Ich wurde am 7. 11. 1902 in Wilhelmshöhe bei Kassel geboren, besuchte die Schulen in Gummersbach i/Rhld., Wernigerode a/Harz, Oberhambach a. d. Bergstraße, Bad Harzburg und legte am 25. 2. 1922 die Reifeprüfung ab.

Ich studierte vom November 1922 bis zum Physikum am 25. 2. 1925 in Berlin, dann 1 Semester in Marburg, die vier letzen wieder in Berlin. Am 22. 12. 1927 beendete ich das medizinische Staatsexamen und arbeitete dann während des praktischen Jahres an der Universitäts-Kinderklinik in Berlin.

Marlisbeth Trusen.